

Der Akute Herzinfarkt bei Frauen

Eine Rarität oder häufig übersehen?

Von Bernd Waldecker



Bundesweit erleiden etwa 300.000 Menschen pro Jahr einen Herzinfarkt durch einen plötzlichen und kompletten Verschluss eines Herzkranzgefäßes. Prähospital (20-30%) und hospital (10-20%) Sterblichkeit des akuten Herzinfarktes sind hoch. Der Verlauf des Herzinfarktes ist bei Frauen, insbesondere bei jungen Frauen, komplikationsträchtiger als bei Männern. Dies gilt, wenn keine spezifische gefäßwiedereröffnende Therapie eingeleitet wird. Die Ursachen für die Übersterblichkeit der Frauen sind vielfältig: verspätete Krankenhausaufnahme, höheres Lebensalter zum Infarktzeitpunkt, bedeutsamere Begleiterkrankungen und der zögerliche Einsatz gefäßwiedereröffnender Therapieformen. Bei früher und konsequenter kathetergestützter Gefäßrekanalisation kann die geschlechtsspezifische Sterblichkeit bei Frauen aller Altersstufen aber weitgehend beseitigt werden.

Am 29. Oktober 2001 wurde Frau G.S. (46 Jahre) mit schwerster Atemnot und immer wiederkehrenden Ohnmachtsanfällen als Notfall in ein Krankenhaus eingeliefert. Wenig später verschlechterte sich der Zustand von Frau G.S. weiter drastisch; eine künstliche Beatmung wurde wegen nicht beherrschbarer Atemnot notwendig. Mehrfach traten Anfälle einer lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörung auf, die jeweils eine notfallmäßige elektrische Defibrillation (Elektroschockbehandlung) erzwingen. Im EKG und bei der Ultraschalluntersuchung des Herzens zeigt sich ein großer tage- bis wochenalter Infarkt der gesamten Herzvorderwand. (Spätere Angaben der Patientin und der Angehörigen bestätigen einen starken Anfall von Brustschmerzen mit Schweißausbruch etwa zwei Wochen zuvor. Zu diesem Zeitpunkt wurde keine ärztliche Hilfe gesucht.) Die kurz darauf durchgeführte Katheteruntersuchung des

Herzens und der Herzkranzgefäße beweisen eine hochgradige Pumpschwäche der linken Herzkammer auf dem Boden eines subakuten, totalen Verschlusses der vorderen Herzkranzarterie. Die lebensbedrohliche Atemnot der Patientin und ihre Herzrhythmusstörungen waren somit Folgekomplikationen eines etwa zwei Wochen alten, großen Vorderwand-Herzinfarktes. Trotz erfolgreicher Wiedereröffnung des verschlossenen Kranzgefäßes mittels Ballondilatation erlag die junge Patientin wenige Tage später einer nicht zu beherrschenden Herzschwäche und immer wiederkehrenden, bösartigen Herzrhythmusstörungen. Tödlicher Herzinfarkt bei (der jungen) Frau G.S – ein zwar trauriges, aber seltenes Einzelschicksal?

Der umgangssprachliche Begriff „Herzinfarkt“ meint einen Gewebsuntergang von Herzmuskelzellen (Myokardinfarkt) durch einen Verschluss eines Herzkranzgefäßes

(lat.: „farcire“ = verstopfen). Der akute Myokardinfarkt wird in aller Regel durch das Aufbrechen (Ruptur) eines atherosklerotischen Gefäßgeschwürs an der Wand einer Herzkranzarterie (sog. „Koronarplaque“) eingeleitet. Die Plaque-Ruptur ihrerseits provoziert die Ausbildung eines Blutgerinnsels, eines Thrombus, weil durch das Offenlegen des Plaque-Inhaltes sowohl die Blutplättchen, die Thrombozyten, als auch das sich in der Blutbahn befindliche Gerinnungssystem aktiviert werden. Dieser Thrombus verschließt dann die Herzkranzarterie. Die Abfolge der Ereignisse ist in Abbildung 1 skizziert.

Als Folge des Gefäßverschlusses wird das nachgeschaltete Gewebe vom Blutfluß abgeschnitten. Die Toleranz des Myokards gegen eine Blutflußunterbrechung beträgt nur Minuten. Danach beginnt dieses Gewebe unwiderruflich abzusterben, sofern das zuführende Gefäß dauerhaft verschlossen bleibt und keine Umgehungskreisläufe präformiert sind.

Abbildung 2 illustriert anhand eines Querschnitts durch das linke Herz mit dem Cavum in der Mitte das Anwachsen einer zentralen Nekrosezone (schwarz) in einem nicht mehr durchbluteten Areal (grau). Das nicht gefährdete, gut durchblutete Herzmuskelgewebe ist rot markiert. Folge des Gewebsuntergangs ist eine Reduktion der Pumpfunktion des Herzens, die grob mit der Infarktgröße korreliert. Weiterhin können Herzrhythmusstörungen und andere, ebenfalls lebensbedrohliche Komplikationen den Infarkt begleiten oder später noch hinzutreten. Deshalb ist die Sterblichkeit von Patienten, die einen akuten Herzinfarkt erleiden, hoch: Sie beträgt noch vor Krankenhausaufnahme etwa 30 % !

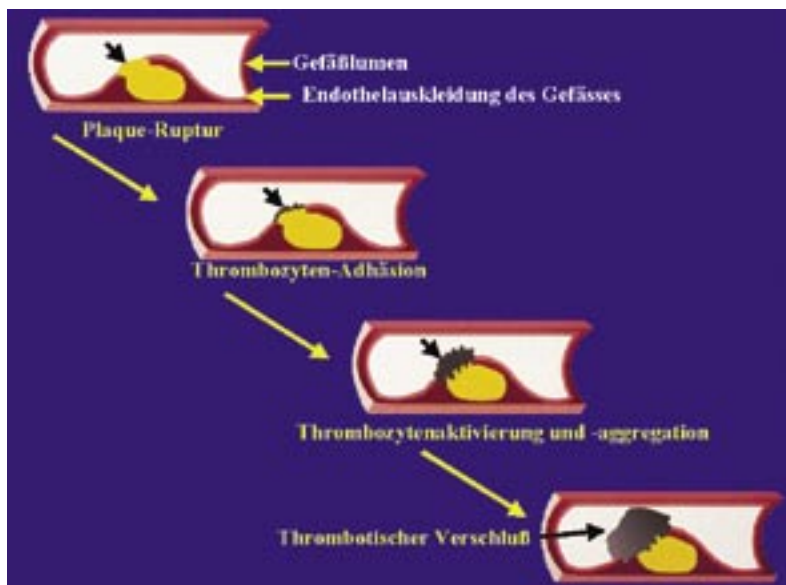


Abb. 1: Abfolge der Ereignisse beim Myokardinfarkt



Bernd Waldecker, Jahrgang 1956, studierte von 1975 bis 1982 an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg i.B. Humanmedizin. Die Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin mit Teilgebetsbezeichnung Kardiologie erfolgte an den Universitätskliniken Maastricht (NL), Heidelberg und Gießen. Unterbrochen wurde die Ausbildung durch einen Forschungsaufenthalt an der Columbia University in New York (USA) 1987 bis 1988. Die Venia Legendi wurde ihm 1995 durch die Justus-Liebig-Universität für das Fach Innere Medizin erteilt. Seit März 2002 ist er „Außerplanmäßiger Professor“ an der Universität Gießen. Prof. Waldecker ist Leitender Oberarzt der Medizinischen Klinik I (Direktor: Prof. Dr. Harald Tillmanns) des Zentrums Innere Medizin des Universitätsklinikums Gießen. Seine klinischen- und Forschungsschwerpunkte sind die Behandlung des Akuten Koronarsyndroms und von Herzrhythmusstörungen.

Selbst nach Krankenhausaufnahme liegt die Sterblichkeit innerhalb des ersten Monats bundesweit ungefähr bei 10 % bis 20 %. Etwa 300.000 Menschen erleiden in Deutschland jährlich einen akuten Myokardinfarkt.

Koronarplaques, die durch ihre Ruptur einen Myokardinfarkt auslö-

sen, hoher Blutdruck oder erhöhte LDL-Cholesterin-Werte und der Diabetes mellitus, beschleunigen das Auftreten einer (Koronar-)Atherosklerose und aggravieren deren Verlauf.

Weit über 50 % aller Patienten, die mit einem akuten Myokardinfarkt zur stationären Aufnahme kommen, sind Männer. Als Ursache

tern. Andererseits bewirken Östrogene über verschiedene Mechanismen in der Summe eine Abnahme des lokalen Gerinnungsrisikos und halten eine überschießende Proliferation von glatten Muskelzellen im Zaum.

Im Gegensatz zu Männern ist allerdings die absolute Häufigkeit des akuten Myokardinfarktes bei Frauen im Zunehmen. Die Gründe sind nicht genau bekannt. Der Versuch, menopausale Frauen mit weiblichen Geschlechtshormonen zu behandeln, um den hormonell bedingten, relativen „Atheroskleroschutz“ in die Menopause zu übernehmen, schlug fehl (sog. HERS- und WHI-Studie). Entsprechende Analog-Untersuchungen zur Infarktprävention mit Östrogenrezeptor-Modulatoren (z.B. Raloxifen) bei menopausalen Frauen sind derzeit noch nicht abgeschlossen.

Ebenso beunruhigend wie die Häufigkeitszunahme ist der ungünstigere Verlauf des akuten Myokardinfarktes bei Frauen. Fast durchgehend wird in der Fachliteratur über eine signifikant höhere Frühsterblichkeit bei Frauen im Vergleich zu Männern berichtet. So betrug in einer Registerübersicht in den USA (Vaccarino 1999) die Sterblichkeit von etwa 155.000 Frauen früh nach Myokardinfarkt knapp 17 %, während sie bei 230.000 Männern nur 12 % betrug. Bei jüngeren Frauen ist der Sterblichkeitsunterschied besonders deutlich und gravierend (Vaccarino 1999).

Gründe für diese Übersterblichkeit von Frauen mit Myokardinfarkt

Frauen, die mit einem akuten Myokardinfarkt das Krankenhaus erreichen, sind im Vergleich zu Männern älter. Sie haben häufiger bedeutsame Zusatzkrankungen, wie eine arterielle Hypertonie, eine Fettstoffwechselerkrankung und einen Diabetes mellitus. Zusätzlich



Abb. 2: Zeitabhängiger Gewebsuntergang bei akutem Myokardinfarkt.

sen, sind meist Ausdruck einer generalisierten Verengungs- und Verkalkungserkrankung (Atherosklerose) der Arterien des Körpers. Die Atherosklerose ist eine in den Industrieländern sehr verbreitete Erkrankung, die mit dem Alter in ihrer Häufigkeit weiter zunimmt. Nikotingenuß und Wohlstandserkrankungen, wie Übergewicht, ein zu

wird angeführt, daß Frauen vor der Menopause bezüglich der Atherosklerose weitgehend geschützt seien. Es wird ein Zusammenhang zum Hormonstatus vermutet. Folglich verschwindet der Geschlechtsunterschied bezüglich der Infarktinzidenz mit zunehmendem Alter. Natürliches Östrogen bremst nämlich die Synthese von (LDL-)Cholesterin in der Leber. Hohe LDL-Cholesterin-Spiegel gelten als wichtiger, atherogener Risikofaktor. Weiterhin steigert Östrogen die periphere Abnahme von LDL-Cholesterin durch Aktivierung der entsprechenden Zellrezeptoren. Durch Östrogene wird andererseits das gefäßschützende HDL-Cholesterin erhöht. Östrogene haben eine direkt antithrombotische Wirkung auf die arterielle Gefäßwand, indem sie einerseits die Gefäßerweiterung auf physiologische Reize hin erleich-

JUSTUS-LIEBIG-
UNIVERSITÄT
GIESSEN

Prof. Dr. Bernd Waldecker

Medizinische Klinik I des Zentrums Innere Medizin
Klinikstraße 36
35392 Gießen
Tel.: 0641/99-52139
Fax: 0641/99-42109
E-Mail: Bernd.Waldecker@innere.med.uni-giessen.de

finden sich bei Frauen oft „untypische“ und irreleitende Schmerzen im Nacken- und Schulterbereich sowie im Abdomen. Frauen klagen häufiger über vegetative Beschwerden im akuten Infarkt als Männer. Bei Männern mit akutem Infarkt sind klassische, lehrbuchmäßige Thoraxschmerzen die Regel. Dies mag erklären, warum die Eigenvermutung der betroffenen Person und die Fremddiagnose „Herzinfarkt“ durch den Arzt bei Frauen seltener und später getroffen werden. Somit wird auch seltener und später medizinische Hilfe in Anspruch genommen. Insgesamt sind zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme Frauen mit akutem Myokardinfarkt in schlechterem klinischen Zustand als Männer. Überdies weisen große Registerübersichten aus den USA (Vaccarino 1999) darauf hin, daß

Tabelle 1

Parameter	Frauen (n=204)	Männer (n=577)	p
Aufnahmebefunde			
Alter [Jahre]	66±12	60±12	<0.0001 #
Alter ≥75 Jahre	55 (27%)	67 (12%)	<0.001*
Prähospitalzeit [Minuten]	239±179	212±158	0.03#
Früherer Myokardinfarkt	18 (9%)	92 (16%)	0.03*
Arterielle Hypertonie	136 (68%)	309 (53%)	0.03*
Diabetes mellitus	62 (31%)	93 (16%)	<0.0001*
Hypercholesterinämie	151 (75%)	418 (72%)	ns
Kardiogener Schock	29 (15%)	85 (15%)	ns
Angiographie			
Mehrgefäßerkrankung	119 (58%)	338 (59%)	ns
PTCA versucht	191	547	ns
PTCA erfolgreich	182 (95%)	516 (94%)	ns
Hospitalverlauf			
LV Auswurf fraktion (%)	54±14	54±15	ns

* = χ^2 Test, # = t Test, ns = nicht signifikant

bei Frauen, trotz schlechteren Allgemeinzustandes, weniger häufig eine erwiesenermaßen hilfreiche, intravenöse Thrombolyse, also eine medikamentöse Blutgerinnsel-Auflösung, versucht wird als bei Männern. Auch werden Frauen seltener in Institutionen weiterverlegt, die über die Möglichkeit einer optimalen invasiven Diagnostik und Therapie des Myokardinfarktes verfügen.

Ist die höhere Sterblichkeit von Frauen mit akutem Myokardinfarkt geschlechtsspezifisch?

Die höhere in der Literatur zitierte Infarktsterblichkeit bei Frauen gilt für Patientinnen, bei denen entweder keinerlei Versuche unternommen worden waren, das verschlossene Kranzgefäß wiederzueröffnen,

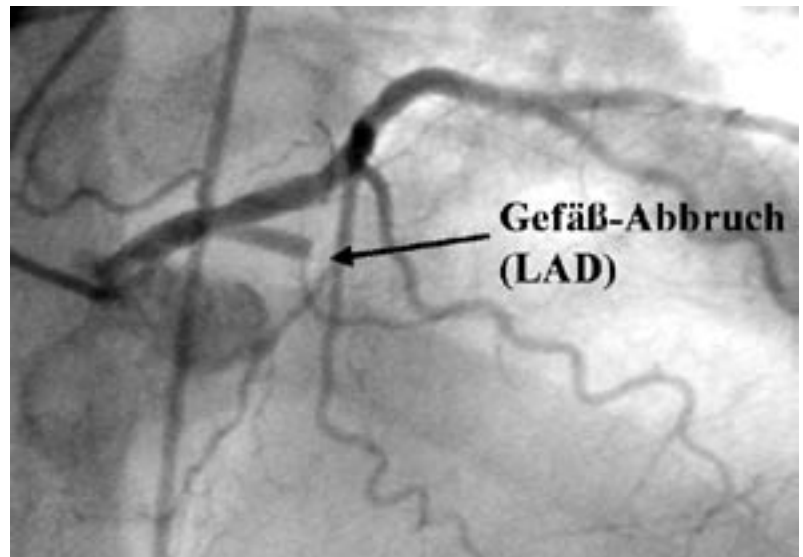


Abb. 3: Angiographischer Nachweis eines Koronargefäßverschlusses

oder bei denen dies lediglich mittels medikamentöser Thrombolyse versucht worden war. Am Universi-

tätsklinikum Gießen wurde seit Ende 1989 (unter der Leitung von Prof. Dr. Harald H. Tillmanns) die

Infarktbehandlung auf ein invasives, interventionelles, auf dem Herzkatheterismus basierendes Vorgehen umgestellt (Koronarangioplastie oder „PTCA“). Dies bedeutet, daß kathetergestützt das Infarktgefäß schnellstmöglich identifiziert und sofort mechanisch wiedereröffnet wird. Das Foto auf Seite 4 zeigt ein Katheter-Team bei einem derartigen Eingriff: Der mit sterilen, blauen Folien abgedeckte Patient liegt quer zum Bild. Im Vordergrund stehen die beiden Operateure, dem Patienten zugewandt. Zwischen den beiden Operateuren erkennt man das Fernsehbild, welches durch die große, halbkreisförmige Röntgenanlage in der linken Bildhälfte gewonnen wird. Mit Hilfe dieses Fernsehbildes können die Katheter im Körper des Patienten manevriert und das Ergebnis der Kontrastmittelfüllung der Herzkranzarterien analysiert werden (Abb. 3-5). Abbildung 3 illustriert die Kontrastmittelfüllung des linken Koronarsystems; der Pfeil weist auf einen thrombotisch bedingten Gefäßabbruch hin. In Abbildung 4 (derselbe Patient) konnte der Verschluss mit einem sog. Führungsdraht passiert werden. Mit Hilfe eines Ballonkatheters wird das verschlossene Gefäß geöffnet. Abbil-

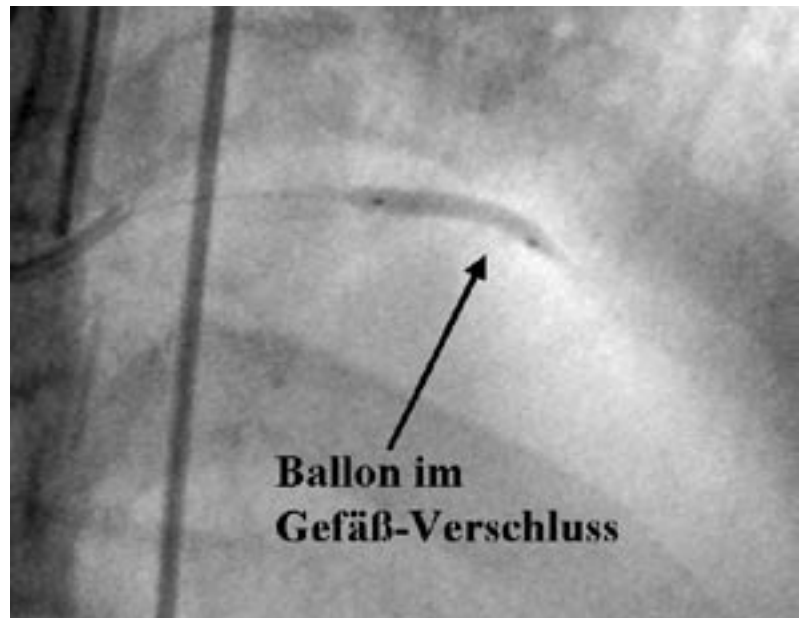


Abb. 4: Direkte Angioplastie eines verschlossenen Koronargefäßes

dung 5, aufgenommen etwa 15 Minuten nach Eingriffsbeginn, zeigt die Kontrastinjektion zum Abschluß der Intervention. Das Kontrastmittel kann den ehemaligen Verschluss frei passieren, weil der Blutfluß wiederhergestellt ist. Zu diesen Eingriffen stehen rund um die Uhr ein Team erfahrener Spezialisten der Medizinischen Klinik und ein entsprechend ausgestatte-

tes Katheterlabor bereit. Dieses Vorgehen ist bezüglich der Prognose für den Patienten anderen Therapieversuchen überlegen.

Mittlerweile sind etwa 1000 Patienten mit dieser innovativen Methodik in Gießen behandelt worden. Knapp 800 Patienten sind > 1 Jahr nachverfolgt. Es bot sich somit an, bei jetzt geschlechtsunabhängiger, grundsätzlich optimaler Therapie den Infarkt-Verlauf von Frauen und Männern bezüglich der oben formulierten Frage zu vergleichen. Besonderes Augenmerk legten wir auf den Verlauf bei jüngeren Frauen. Die Charakteristika und Befunde beider Patientengruppen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Es zeigte sich, daß etwa 25 % aller Infarktpatienten weiblichen Geschlechts sind. Frauen kommen später zur Behandlung, sind etwas älter und haben eine bedeutsamere Komorbidität. Diese Befunde decken sich mit Beobachtungen anderer Autoren. Der Koronarstatus bezüglich der

Tabelle 2: Kumulative Gesamtmortalität (Kaplan-Meier Analyse)

	Frauen n=204	Männer n=577	p
1 Monat	7% (189)	6.1% (534)	0.6
6 Monate	9.5% (170)	8% (510)	0.6
1 Jahr	12.5% (163)	9% (488)	0.1

Zahlen in Klammern sind die absolute Zahl der Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Beobachtung sind.

Schwere der zu Grunde liegenden Koronaratherosklerose ist in beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Mittels der PTCA gelingt es in beiden Geschlechtern, in > 90% einen freien Koronarfluß wieder zu erzwingen. Das 1-Monatsüberleben ist mit 94% und 93% bei den Männern bzw. Frauen nicht mehr unterschiedlich. Nach einem Jahr leben 91% der Männer und 88% der Frauen ($p = ns$). Im weiteren Verlauf ist die Sterblichkeit bei Frauen höher. Unter Beachtung des höheren Lebensalters und der schweren Komorbidität der Frauen ist das relative Sterbe-Risiko (*proportional hazards model*) für Männer und Frauen auch im Langzeitverlauf nicht unterschiedlich. Wir folgern aus unseren Befunden, daß das generelle Überleben von Frauen mit akutem Myokardinfarkt sich von dem der Männer nicht bedeutsam unterscheidet, sofern das Infarktgefäß frühzeitig und konsequent wiedereröffnet wird. Bei optimaler Versorgung kann das ansonsten geschlechtsspezifisch erhöhte Risiko bei Frauen mit akutem Myokardinfarkt reduziert werden.

Gründe für einen „vorzeitigen“ Herzinfarkt bei jungen Frauen und Prognose

16% aller Frauen mit akutem Myokardinfarkt (33 von 205) waren prämenopausal (Tabelle 3); Männer

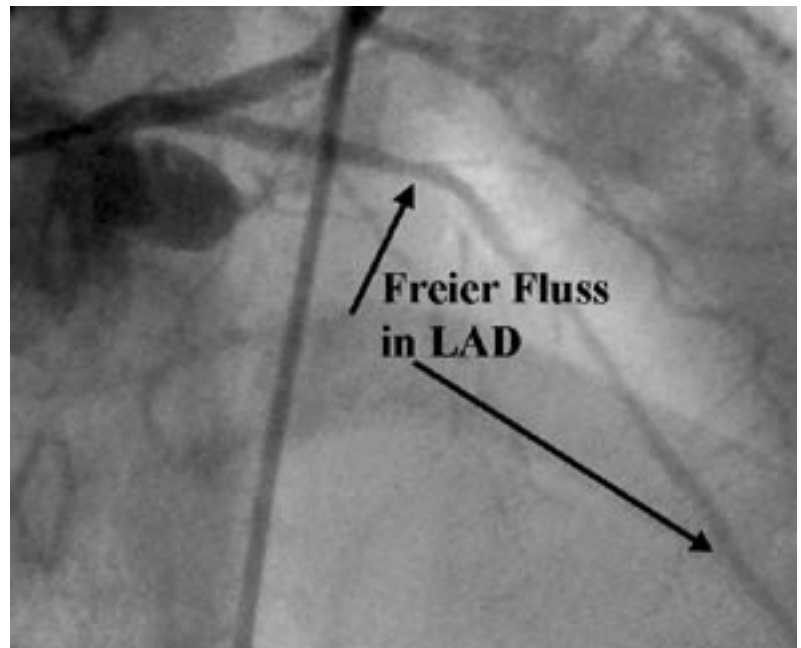


Abb. 5: Angiographischer Nachweis eines postinterventionell normalen Koronarflusses

vergleichbaren Alters machen hingegen etwa 25% der Gesamtpopulation aus. Bei diesen jungen, prämenopausalen Frauen mit akutem Myokardinfarkt war auffällig, daß sie im Mittel drei oder mehr (!) klassische Risikofaktoren auf sich vereinten (Tabelle 3). Nikotinmißbrauch lag bei 18 Frauen vor. Berufstätig waren 22/33 Patientinnen, 29 Frauen hatten zumindest eine Schwangerschaft erlebt. Bei der Akutangiographie der Herzkranzgefäße zeigte sich ein persistierender, kompletter Verschluss einer Herzkranzarterie

bei 29 der 33 Frauen (88%) und bei 179 (89%) der jungen Männer. Die unmittelbare PTCA des Infarktgefäßes war bei allen 29 jungen Frauen erfolgreich. Alle 33 jungen Frauen überlebten – im Gegensatz zu Frau G.S., die sich überhaupt erst etwa zwei Wochen nach Infarktbeginn in ärztliche Behandlung begeben hatte. Wir folgern, daß eine vorzeitige Koronaratherosklerose bei prämenopausalen Frauen möglich und keinesfalls eine Rarität ist, sofern eine sehr ungünstige Risikokonstellation vorliegt. Diese Koronaratherosklerose

Tabelle 3: Charakteristika von 33 prämenopausalen, jungen Frauen vs 192 jungen Männern mit akutem Myokardinfarkt

	Prämenopausale Frauen n=33	Junge Männer (< 55 J.) n=192	p-Wert
Alter	46+6 (33-54)	46+5 (30-54)	0,5
Leitsymptom Brustschmerz	19 (58%)	113 (59%)	0,9
Zeit bis Klinikaufnahme	272+224 min (30-720)	177+139 min (30-720)	0,03
Raucher(in)	22 (67%)	94 (49%)	0,1
Hypercholesterinämie	30 (91%)	166 (86%)	0,7
Arterielle Hypertonie	19 (58%)	101 (53%)	0,7
Diabetes mellitus	5 (15%)	35 (18%)	0,8
Kontrazeptiva	13 (39%)	---	---

se kann auch bei jungen Frauen zum Herzinfarkt führen. Andere, früher vermutete Mechanismen, wie eine „Übergerinnbarkeit“ des Blutes oder ein Überwiegen von Embolien aus dem Herzen, spielen vermutlich keine dominierende Rolle. Bei sofortiger und konsequenter Koronarintervention kann das Überleben aber meist gesichert werden.

Welche Bedeutung kommt diesen Erkenntnissen zu?

Laien und Ärzte müssen auf die beträchtliche Inzidenz eines akuten Herzinfarktes bei Frauen hingewiesen werden, um gegen das verbreitete Vorurteil: „(Junge) Frauen können keinen Herzinfarkt erleiden“, erfolgreich anzugehen. Nur so kann das zu lange Zeitintervall zwischen Infarkt und Behandlungsbeginn bei Frauen verkürzt werden. Das Ziel muß sein, bei Frauen (wie

Männern) mit akutem Myokardinfarkt sofort und konsequent das verschlossene Herzkranzgefäß (interventionell) wieder zu rekanalisieren. Dann kann bei Frauen ein ähnlich günstiger Infarkt-Verlauf wie bei Männern erzielt werden. •

LITERATUR

- Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Behar S: In-hospital and 1-year mortality in 1524 women after myocardial infarction. Comparison with 4315 men. *Circulation* 1991; 83: 484-491.
- Chandra N, Ziegelstein R, Rogers W, Tiefenbrunn A, Gore J, French W, Rubison M. Observations of the treatment of women in the United States with myocardial infarction: a report from the National Registry of Myocardial Infarction-I. *Arch Int Med* 1998;158:981-988.
- Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM: Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 217-225.
- Hulley S, Grady D, Bush T. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary artery disease in postmenopausal women (HERS-study). *JAMA* 1998;280:605-613.
- Rossouw J. Early risk of cardiovascular events after commencing hormone replacement therapy (WHI-study). *Curr Opin in Lipidol.* 2001;12:371-375.
- Waldecker B, Grepels E, Waas W, Haberbosch W, Voss R, Tillmanns H. Direct angioplasty eliminates sex differences in mortality early after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001, 88: 1194-1197